

(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 273 832 A1

4(51) C 07 D 207/40
 C 07 D 209/48
 C 07 D 209/70
 C 07 C 154/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 313 790 0

(22) 18.03.88

(44) 29.11.89

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD

(72) Henklein, Peter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Heyne, Hans-Ulrich, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Franke, Peter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Thiokohlensäureesterchloriden

(55) Verfahren, Thiokohlensäureesterchloride, Thiophosgen, Diacylhydroxylamine, Thiokohlensäure-N-hydroxysuccinimidester-chlorid,

Thiokohlensäure-N-hydroxynorborn-5-en-2,3-dicarboximidester-chlorid, Thiocarbonylgruppe, Chemie, Pharmazie

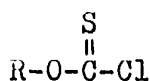
(57) Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Thiokohlensäureesterchloriden $R-O-CS-Cl$ der Formel I, in der R für einen Succinimido-, Phthalimido- oder Norborn-5-en-2,3-dicarboximidorest steht. Die neuen Verbindungen werden aus Thiophosgen und Diacylhydroxylaminen, z. B. N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid oder N-Hydroxynorborn-5-en-2,3-dicarboximid hergestellt. Die aktivierten Verbindungen I eignen sich zum Einbau von Thiocarbonylgruppen in organische Moleküle. Sie sind daher zur Herstellung von Pflanzenschutz- und Arzneimitteln geeignet. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die chemische und die pharmazeutische Industrie.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Thiokohlensäureesterchloriden, **dadurch gekennzeichnet**, daß Thiophosgen mit Diacylhydroxylaminen zu aktivierten Thiokohlensäureesterchloriden umgesetzt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Diacylhydroxylamine N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid oder N-Hydroxy-norborn-5-en-2,3-dicarboximid zum Einsatz kommen.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Diacylhydroxylamine vorzugsweise in Form ihrer Natrium- oder Kaliumsalze eingesetzt werden.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung in inerten Lösungsmitteln, vorzugsweise Benzen, durchgeführt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

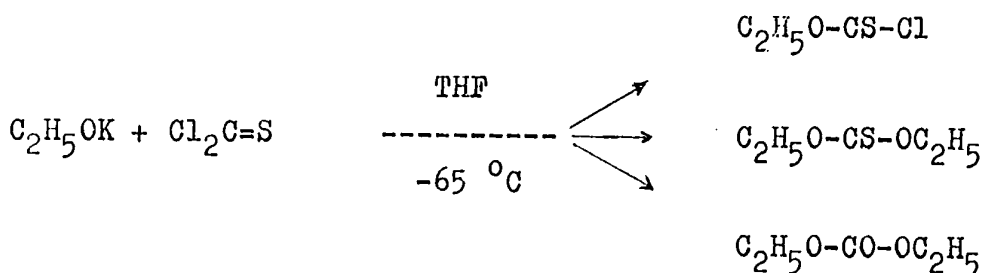
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Thiokohlensäureesterchloriden der Formel I,



in der R einen Succinimido-, Phthalimido- oder Norborn-5-en-2,3-dicarboximidorest darstellt. Diese Verbindungen sind neu. Sie stellen wichtige Zwischenprodukte zur Herstellung von Pflanzenschutzmitteln und Arzneimitteln dar. Die neuen Verbindungen sind besonders geeignet zum Einbau von Thiocarbonylgruppen in organische Moleküle. Die Erfindung ist zur Anwendung in der chemischen und pharmazeutischen Industrie geeignet.

Charakteristik der bekannter technischen Lösungen

Thiokohlensäureesterchloride sind als Zwischenprodukte von großer präparativer Bedeutung bekannt. Für die Herstellung sind mehrere Verfahren beschrieben worden. Die wichtigsten Verfahren bestehen in der Umsetzung von Thiophosgen mit Alkoholen unter Eiskühlung. Die Ausbeuten sind jedoch nicht hoch genug für die präparative Nutzung (W. Audenrieth u. H. Hegner, Ber. dtsch. Chem. Ges. **58** 2151 [1925]; W. Walter u. K. D. Bock, Angew. Chem. **79** 285 [1967]). Hauptsächlich entstehen bei dieser Reaktion Diester. Beim Einsatz von Alkalialkoholaten entsteht ebenfalls ein Gemisch von Diestern, Dicarbonat und Carborylchloridethionat (Revier, M. u. Schaletz, J. Helv. chim. Acta **1923** 6, 605).



Phenole reagieren in Gegenwart organischer Basen oder NaOH dagegen in guten Ausbeuten zu Thiokohlensäure-O-arylesterchloriden (W. Walter u. K. D. Bode, Justus Liebig's Ann. Chem. **698**, 122 [1966]; P. Reich u. D. Martin, Chem. Ber. **98**, 2013 [1965]; D. L. Garmaise, A. Uchiyama u. A. F. McKan, J. Org. Chem. **27**, 4509 [1962]).

Gute Ausbeute liefert auch die Umsetzung von Na-Phenolaten in Butanol mit Thiophosgen (V. Konceny, I. Vatkonda u. N. Kulickova C. C. C. **44**, 918 [1979]). Nach einer von Sasse beschriebenen Methode werden Bis-alkoxythiocarbonyl-disulfide mit Chlor zu den Titelverbindungen umgesetzt (Sasse, K., DE-PS 101 8054 [1955]; D. Martin, W. Mücke, Chem. Ber. **1965**, 98, 2059; G. Barany et al., J. Org. Chem. **1983**, 48, 4750).

Kürzlich synthetisierten M. A. Martinez und J. C. Vega eine Reihe Thiokohlensäure-O-Alkylester-Chloride in guten Ausbeuten aus Kaliumalkoholaten durch Umsetzung mit CSCl_2 (Synthesis **1986**, 760). Alle beschriebenen Stoffe erwiesen sich als thermisch instabil und ließen sich nur unter großen Verlusten reinigen.

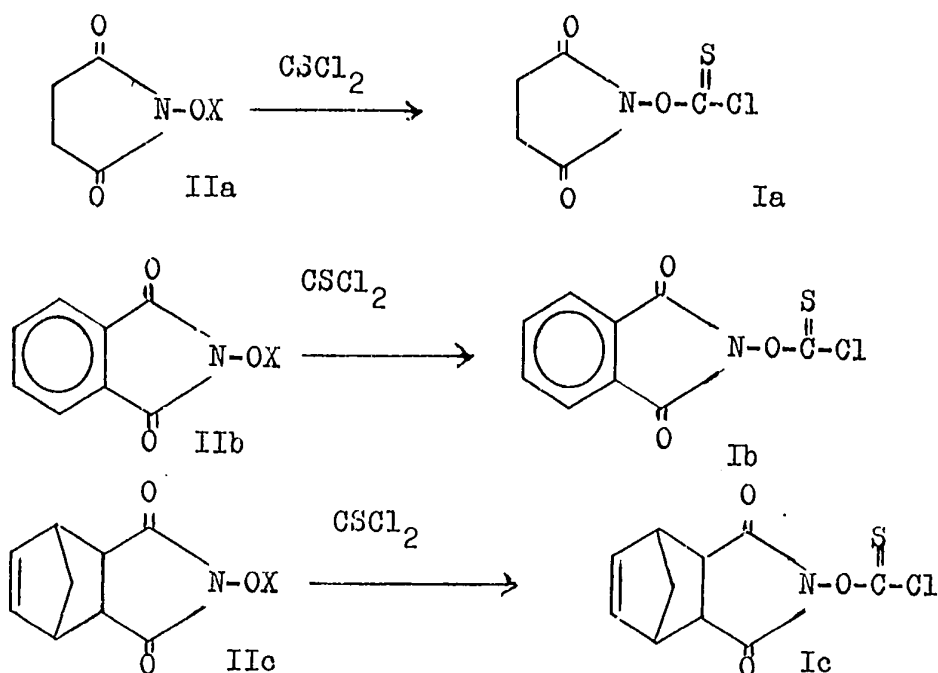
Alle diese Verbindungen dienen als Zwischenprodukte zur Alkoxythio- bzw. Aryloxy-carbonylierung. Zur Thiocarbonylierung wurden bisher 1,1'-Thiocarbonylbis-1,2,4-triazole und 1,1'-Thiocarbonylimidazol verwendet. Wünschenswert sind deshalb Reagenzien, die unter milden Bedingungen für beide Reaktionstypen einsetzbar sind.

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, neue stabile Ausgangsverbindungen für organisch-chemische Verbindungen bereitzustellen, die sich durch eine hohe Reaktionsfähigkeit auszeichnen und deren Herstellung durch einen geringen technischen Aufwand sowie gute Zugänglichkeit der Ausgangsprodukte gekennzeichnet ist. Sie sollten sowohl zur Thiocarbonylierung als auch zur Thiocarboxylierung geeignet sein.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Herstellungsverfahren für Thiokohlensäureesterchloride vom Typ I zu entwickeln. Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß Thiophosgen mit Diacylhydroxylaminen, z. B. mit N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid oder N-Hydroxy-norborn-5-en-2,3-dicarboximid (IIa-c) in Gegenwart von tert. Aminon, vorzugsweise mit IIa-c in Form der Alkalisalze in einem inerten Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, Toluol, vorzugsweise jedoch in Benzen, umgesetzt wird. Dabei entstehen die aktivierten Thiokohlensäureesterchloride der Formel Ia bis Ic.



x = H, Alkali

Die Reaktion wird bei Raumtemperatur, vorzugsweise im Temperaturbereich von 20 bis 40°C, durchgeführt. Aktivierte Thiokohlensäureesterchloride sind bisher noch nicht hergestellt worden. Gegenüber den literaturbekannten Thiokohlensäureesterchloriden besitzen die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen den überraschenden Vorteil der stark erleichterten Aufspaltbarkeit der Estergruppe. Dadurch wird ein Arbeiten bei Raumtemperatur möglich, d. h., die weitere Umsetzung der Verbindungen Ia bis Ic läuft unter milden Bedingungen ab. Da die aus den Abgangsgruppen entstehenden N-Hydroxy-imide IIa und IIc gut wasserlöslich sind, lassen sie sich aus den Folgeprodukten der Thiokohlensäureesterchloride leicht abtrennen, was einen weiteren Vorteil bei der Verwendung der Verbindungen I darstellt.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1: Thiokohlensäure-N-hydroxysuccinimidester-chlorid Ia

Zu einer Lösung von 60 mMol Thiophosgen (6,3 g) in 80 ml Benzen wird bei Raumtemperatur (RT) tropfenweise eine Lösung von 50 mMol N-Hydroxysuccinimid (5,75 g) und 6 g N-N-Dimethylanilin, gelöst in 40 ml Benzen/THF, addiert. Es wird über Nacht gerührt und anschließend die Temperatur auf 40 bis 45°C erhöht. Bei dieser Temperatur wird 3 Std. belassen und anschließend wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Amin-Hydrochlorid wird abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum bei Raumtemperatur abgezogen. Es wird in Methylenchlorid aufgelöst, filtriert und erneut eingeeengt.

Fp: 62–64°C

IT: 1790, 1740, 1440, 1340, 1216, 1195, 1055, 995, 950 cm^{-1}

MS (siehe Tabelle)

Beispiel 2:

Zu einer Lösung von 60 mMol Thiophosgen (6,3 g) in 80 ml Benzen werden bei RT portionsweise 50 mMol (7,65 g) KOSu (Kaliumsalz des N-Hydroxysuccinimids) addiert. Es wird über Nacht gerührt, von KCl abgetrennt und das Filtrat eingeeengt. Es wird in wenig Methylenchlorid aufgenommen, filtriert und erneut eingeeengt.

Der Rückstand wird mit Hexen verrieben.

Fp: 62–64°C

Die Substanz ist mit der unter Beispiel 1 gewonnenen identisch.

Beispiel 3: Thiokohlensäure-N-hydroxyphthalimidester-chlorid Ib

Erhalten wie unter Beispiel 2 aus dem Kaliumsalz des N-Hydroxyphthalimids durch Umsetzung mit Thiophosgen.

Fp: 77–80°C

IT: 1805, 1745, 1610, 1470, 1370 (Sh), 1355, 1230, 1200, 1120, 1080, 1020, 1000, 870 cm⁻¹

MS (siehe Tabelle)

Beispiel 4: Thiokohlensäure-N-hydroxy-norborn-5-en-2,3-dicarboximidester-chlorid Ic

Erhalten wie unter Beispiel 2 aus dem Natriumsalz des N-Hydroxy-norborn-5-en-2,3-dicarboximids durch Umsetzung mit Thiophosgen.

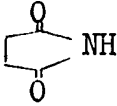
Fp: 83–84°C

S: ber.: 12,44 gef.: 12,64

IR: 1790, 1745, 1710, 1460, 1340, 1320, 1290, 1235, 1210, 1090, 1070, 1040, 980 cm⁻¹

MS (siehe Tabelle)

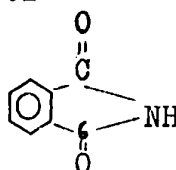
Tabelle: HR MS

		Ia	MG 192,9	
			$C_5H_4NO_3ClS$	
ber.	gef.	Summenformel	Struktur	
192,9585	,9601	$C_5H_4NO_3ClS$	M^+	
129,9963	,9963	$C_4H_4NO_2S$	$M-(Cl+CO)$	
99,0305	,0320	$C_4H_5NO_2$		
78,9398	,9410	ClS		
70,0299	,0293	C_3H_4NO		
59,9678	,9670	COS		

I.b

MG 240,9

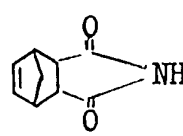
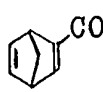
 $C_9H_4NO_3ClS$

ber.	gef.	Summenformel	Struktur
240,9592	,9601	$C_9H_4NO_3ClS$	M^+
213,9657	,9652	$C_8H_4NO_2$	M^+-Co
205,9920	,9912	$C_9H_4NO_3S$	M^+-Cl
177,9960	,9963	$C_8H_4NO_2S$	213-Cl
147,0311	,0320	$C_8H_5NO_2$	
78,9403	,9410	$CClS$	$\begin{array}{c} C \\ \\ S \end{array} = Cl^+$
59,9675	,9670	COS	$\begin{array}{c} C \\ \\ S \end{array} = O$

I.c

MG 256,9

 $C_{10}H_8NO_3ClS$

ber.	gef.	Summenformel	Struktur
256,9910	,9914	$C_{10}H_8NO_3ClS$	M^+
222,0223	,0225	$C_{10}H_8NO_3S$	$M-Cl$ (+)
191,9525	,09523	$C_5H_3NO_3ClS$	$M-C_5H_5$
163,0642	,0633	$C_9H_9NO_2$	
155,9756	,9756	$C_5H_2NO_3S$	192-H 11
134,0604	,0606	C_8H_8NO	163-CHO
119,0505	,0497	C_8H_7O	
78,9405	,9410	$CClS$	$Cl-C \begin{array}{c} \\ S \end{array}$
59,9678	,9670	COS	$S=C-O$